

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. L. Demling

Lipidanalysen bei chronischem Alkoholismus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Dr. med. Hermann Franz Sailer

aus

Erlangen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der Universität
Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof.Dr. W. Schiefer

Referent: Prof.Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 23. 3. 71

MEDIZIN UND ERNÄHRUNG

Ärztliche Monatsschrift
Organ der Internationalen
Gesellschaft für parenterale
Ernährung

Schriftleitung:
Prof. Dr. G. Berg, Erlangen
Dr. J. Papenberg, Heidelberg
Prof. Dr. K. Schreier, Nürnberg

Jg. 12/1971, Heft 3, Seite 55–58

Lipidanalysen bei chronischem Alkoholismus

Von W. Grabner, H. Sailer, D. Bergner, G. Berg

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. L. Demling)



Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über Parameter des Fettstoffwechsels bei chronischen Alkoholikern (γ -Alkoholismus) berichtet. Die Serumlipide wurden vor und nach Alkoholentzug bestimmt: Hyperlipidämien konnten nicht beobachtet werden. Gesamtlipide, Gesamtcholesterin und Phosphatide lagen im Normbereich und ließen keine signifikanten Unterschiede vor und nach Alkoholentzug erkennen. Neutralfette und Esterfettsäuren fielen nach Alkoholentzug deutlich ab, korrespondierend verhielten sich die freien Fettsäuren und das freie Glycerin. Aus den Befunden ergibt sich, daß durch chronischen Alkoholismus Hyperlipidämien nicht induziert werden. Hiervon zu trennen sind die von einigen Autoren als Zieve-Syndrom beschriebenen Fälle. Die Lipolyse war nach Alkoholentzug geringer.

Summary

The article informs about parameters of lipid metabolism of chronic alcoholics (γ -alcoholism). The serum lipids were measured before abstinence from alcohol and afterwards. Hyperlipoproteinemias (HL) could not be observed. Total lipids and total cholesterol and phospholipids were all in normal ranges, and showed no significant differences before and after alcohol withdrawal. Triglycerides and esterified lipid acids were distinctly reduced after abstinence from alcohol. In the same way acted the parameters of the lipolysis, free fatty acids and the free glycerol. From these results can be followed that HL are not induced by chronic alcoholism (γ -alcoholism). From those cases we must separate the cases defined by some authors as Zieve-syndroma. Lipolysis was less when alcohol was not given.

Untersuchungen zur alkoholinduzierten Hyperlipidämie wurden bislang unter sehr unterschiedlichen Versuchsbedingungen durchgeführt. Das Studium dieser Stoffwechselstörung galt besonders dem akuten Versuch. Wenig wird über Lipidanalysen nach mehrjährigem, chronischem Alkoholabusus mitgeteilt. Daher wurden verschiedene Parameter des Fettstoffwechsels an Patienten geprüft, bei denen aufgrund eines chronischen Alkoholismus, Entziehungskuren erforderlich und somit die Voraussetzungen des chronischen Versuchs gegeben waren.

Klinisches Material und Methoden

Untersucht wurden 63 Patienten, die durch richterliche Verfügung zwangsweise in geschlossene Abteilungen des Bezirkskrankenhauses Erlangen eingewiesen wurden. 16 von ihnen waren Diabetiker, 7 litten an chronischen Nierenerkrankungen, 2 an Pankreatitis und bei weiteren 11 lag zu-

sätzlich eine Betäubungsmittelsucht vor. Deshalb konnten die Lipidanalysen nur bei den verbliebenen 27 Alkoholikern ohne Begleiterkrankungen, 23 Männern und 4 Frauen, durchgeführt werden. Bei diesen bestand nach der Einteilung von Jellinek (14, 15) ein γ -Alkoholismus, eine Trinksucht mit Kontrollverlust und physischer Abhängigkeit. Nach Befragung von Patienten und Angehörigen wurde ein durchschnittlicher Alkoholkonsum von mindestens 150–260 g täglich errechnet. Die Dauer der Alkoholanamnese betrug 6–25 Jahre, das Durchschnittsalter 42 Jahre. Der jüngste Patient war 25, der älteste 64 Jahre alt. Das Körpergewicht lag bei allen Untersuchten im Normbereich. Bei keinem der Patienten fand sich eine primäre Hyperlipoproteidämie. Leberbiopsien konnten bei den zwangsweise eingewiesenen Patienten nicht vorgenommen werden. Klinische und blutchemische Befunde ergaben keinen Hinweis auf schwerere Lebererkrankungen.

Folgende Lipidparameter wurden einen Tag nach Klinikaufnahme sowie nach vierwöchigem Alkoholentzug bestimmt: Gesamtlipide nach Zöllner und Kirsch (32), Gesamtcholesterin nach Liebermann/Burchard (5, 22), Neutralfette enzymatisch nach Eggstein und Kreutz (8,9), Esterfettsäuren nach Schön und Zeller (27), Phosphatide nach Wachter (29), freies Glycerin enzymatisch nach Eggstein und Kreutz (8, 9) und freie Fettsäuren nach Konitzer et al. (17). Die angewandten Methoden wiesen in unseren Laboratorien eine befriedigende Präzision auf (Reproduzierbarkeit von Tag zu Tag: Variationskoeffizient (VK) der Gesamtlipide = 4,2 %, des Gesamtcholesterins = 4,8 %, der Neutralfette = 9,7 %, der Esterfettsäuren = 7,5 %, der Phosphatide = 9,5 %, des freien Glycerins = 10,0 % und der freien Fettsäuren = 10,0 %).

Zum Zeitpunkt der Blutentnahme waren alle Patienten nüchtern. Die letzte Nahrungsaufnahme erfolgte 12–16 Stunden vorher.

Mit Hilfe des Kolmogoroff-Smirnow-Tests wurde geprüft, ob die gemessenen Lipidwerte Normalverteilungen ergaben. Als Signifikanztest diente der t-Test mit paarweiser Zuordnung der Einzelwerte.

Ergebnisse

Bei keinem der untersuchten Alkoholiker fanden sich stark erhöhte Serumlipide. Das gilt für alle gemessenen Parameter, so daß zumindest die durch chronischen Alkoholismus induzierte Hyperlipidämie sehr fragwürdig erscheint. Die als Zieve-Syndrom beschriebene Symptomatik war bei kei-

nem Patienten nachzuweisen. Im einzelnen stellen sich unsere Ergebnisse wie folgt dar:

1. Gesamtlipide:

Die Durchschnittswerte betrugen vor Alkoholentzug $758,1 \pm 110,8 \text{ mg}^0/\text{o}$, nach Alkoholentzug $759,6 \pm 135,2 \text{ mg}^0/\text{o}$. Die obere Normgrenze von $1000 \text{ mg}^0/\text{o}$ wurde niemals überschritten. Die statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse ist in Tab. 1 wiedergegeben.

Tabelle 1 Mittelwerte ($\bar{x}$), einfache Standardabweichung (s) und Signifikanzprüfung (t) der vor und nach Alkoholentzug gemessenen Gesamtlipide bei γ -Alkoholismus (n = 27)

	Gesamtlipide (mg^0/o) vor und nach Alkoholentzug	
$\bar{x}$	758,1	759,6
s	110,8	135,2
t	0,0615 (0,975 > p > 0,95)	

2. Gesamtcholesterin:

Der Gesamtcholesteringehalt im Serum ließ mit $203,6 \pm 38,3$ vor und $206,4 \pm 39,8 \text{ mg}^0/\text{o}$ nach Alkoholentzug keine Unterschiede erkennen. Tab. 2 zeigt die Resultate der statistischen Prüfung. Wie bei den Gesamtlipiden lagen die Cholesterinkonzentrationen im Normbereich.

Tabelle 2 Mittelwerte ($\bar{x}$), einfache Standardabweichung (s) und Signifikanzprüfung (t) der vor und nach Alkoholentzug gemessenen Gesamtcholesterinwerte bei γ -Alkoholismus (n = 27)

	Gesamtcholesterin (mg^0/o) vor und nach Alkoholentzug	
$\bar{x}$	203,6	206,4
s	38,3	39,8
t	0,3720 (0,8 > p > 0,7)	

3. Phosphatide:

Bei Vergleich der Phosphatide ergab sich ein deutlicher, wenn auch statistisch nicht signifikanter Abfall nach Alkoholentzug von durchschnittlich $214,4 \pm 78,7$ auf $175,9 \pm 71,9$ mg^{0/0} (Tab. 3).

Tabelle 3 Mittelwerte ($\bar{x}$), einfache Standardabweichung (s) und Signifikanzprüfung (t) der vor und nach Alkoholentzug gemessenen Phosphatide bei γ -Alkoholismus (n = 27)

	Phosphatide (mg ^{0/0})	
	vor	und nach Alkoholentzug
$\bar{x}$	214,4	175,9
s	78,7	71,9
t	2,0334 (0,10 > p > 0,05)	

4. Esterfettsäuren:

Im Gegensatz zu Gesamtlipiden, Gesamtcholesterin und Phosphatiden fanden wir bei den Esterfettsäuren nach Alkoholentzug einen signifikanten Abfall von $12,66 \pm 2,77$ auf $10,69 \pm 2,3$ mval/l (Tab. 4).

Tabelle 4 Mittelwerte ($\bar{x}$), einfache Standardabweichung (s) und Signifikanzprüfung (t) der vor und nach Alkoholentzug gemessenen Esterfettsäuren bei γ -Alkoholismus (n = 27)

	Veresterte Fettsäuren (mval/l)	
	vor	und nach Alkoholentzug
$\bar{x}$	12,66	10,69
s	2,77	2,3
t	4,6671 (p < 0,001)	

5. Triglyzeride:

Korrespondierend zu den Esterfettsäuren fielen auch die Triglyzeride nach vierwöchiger Alkoholkarenz von $167,24$

$\pm 57,68$ auf $134,38 \pm 56,05$ mg⁰/o signifikant ab (Tab. 5).

Tabelle 5 Mittelwerte ($\bar{x}$), einfache Standardabweichung (s) und Signifikanzprüfung (t) der vor und nach Alkoholentzug gemessenen Neutralfette (Triglyzeride) bei γ -Alkoholismus (n = 27)

	Neutralfette (mg ⁰ /o) vor und nach Alkoholentzug	
$\bar{x}$	167,24	134,38
s	57,68	56,05
t	3,6128 (0,005 > p > 0,001)	

6. Freie Fettsäuren (FFS):

Die Konzentrationen der FFS zeigten ein ähnliches Verhalten wie die der Esterfettsäuren und Triglyzeride; es wurde ein Abfall von $756,8 \pm 280,9$ auf $605,4 \pm 202,5$ mval/l gemessen (Tab. 6).

Tabelle 6 Mittelwerte ($\bar{x}$), einfache Standardabweichung (s) und Signifikanzprüfung (t) der vor und nach Alkoholentzug gemessenen freien Fettsäuren bei γ -Alkoholismus (n = 27)

	Freie Fettsäuren (μval/l) vor und nach Alkoholentzug	
$\bar{x}$	756,8	605,4
s	280,9	202,5
t	2,7218 (0,02 > p > 0,01)	

7. Freies Glyzerin:

In Übereinstimmung mit den FFS konnten wir auch einen deutlichen Abfall des freien Glyzerins von $1,19 \pm 0,48$ auf $0,8 \pm 0,46$ mg⁰/o beobachten (Tab. 7).

In den Abbildungen 1–3 ist das Verhalten der einzelnen

Lipidparameter vor und nach Alkoholentzug graphisch dargestellt.

Tabelle 7 Mittelwerte ($\bar{x}$), einfache Standardabweichung (s) und Signifikanzprüfung (t) des vor und nach Alkoholentzug gemessenen freien Glycerins bei γ -Alkoholismus (n = 27)

	Freies Glycerin (mg ⁰ %)	
	vor	nach
Alkoholentzug		
$\bar{x}$	1,19	0,8
s	0,48	0,46
t	4,2112 p < 0,001)	

Diskussion

Der Einfluß des Alkohols auf die verschiedenen Serumlipidfraktionen wurde bislang unter sehr unterschiedlichen Versuchsbedingungen geprüft (3, 4, 6, 7, 10–12, 16, 18, 19, 23, 25). Zumeist handelte es sich um pharmakologische Effekte, die im akuten Versuch ermittelt wurden. Daraus resultieren Befunde, die mit in vivo-Bedingungen chronischer Alkoholiker nicht vergleichbar sind. Selbst chronische Versuche (13, 20, 21) mit einer Zeitdauer von einigen Wochen können den Einfluß auf den Fettstoffwechsel bei jahrelangem, chroni-

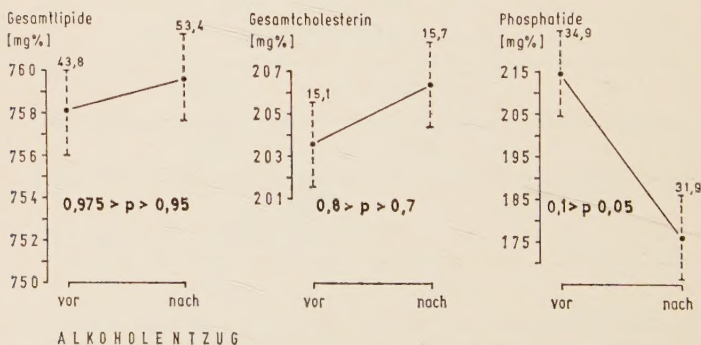


Abb. 1 Mittelwerte ($\bar{x}$) und 95%-Vertrauensgrenzen der Mittelwerte (s) der vor und nach Alkoholentzug gemessenen Gesamtlipide, Gesamtcholesterinwerte und Phosphatide.

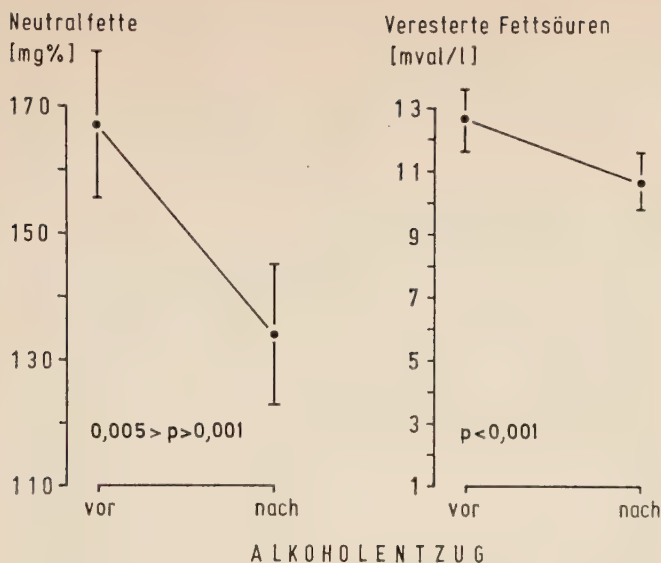


Abb. 2 Mittelwerte ($\bar{x}$) und 95%-Vertrauensgrenzen der Mittelwerte (s) der vor und nach Alkoholentzug gemessenen Neutralfette und veresterten Fettsäuren.

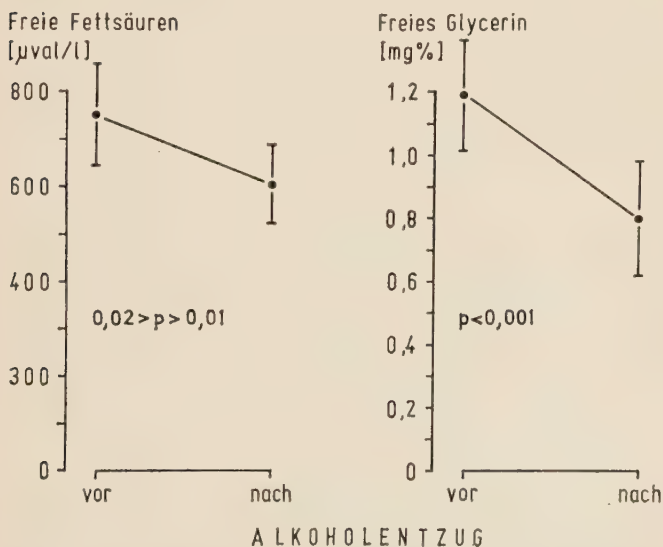


Abb. 3 Mittelwerte ($\bar{x}$) und 95%-Vertrauensgrenzen der Mittelwerte (s) der vor und nach Alkoholentzug gemessenen freien Fettsäuren und des freien Glycerins.

schem Alkoholismus nicht nachahmen. Insofern unterscheiden sich unsere Versuchsbedingungen von denen anderer Autoren. Sie schienen uns jedoch geeignet, die Wirkungsweise der mehrjährigen Alkoholfzufuhr von täglich 150 bis 260 g, wie sie bei den γ -Alkoholikern gegeben war, auf die Parameter des Fettstoffwechsels zu studieren.

Da alle gemessenen Lipidparameter im Normbereich lagen, muß angenommen werden, daß chronischer Alkoholismus als Ursache sekundärer Hyperlipidämien ausscheidet; vorausgesetzt, daß Begleiterkrankungen, die sekundäre Hyperlipidämien induzieren können, fehlen. Streng abzugrenzen sind ferner die als komplettes und inkomplettes Zieve-Syndrom beschriebenen Fälle (1, 28, 30, 31), die mit ausgeprägter Hyperlipidämie bei regelmäßigem Alkoholkonsum einhergehen, ohne daß ein chronischer Alkoholismus vorliegt.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß der chronische Alkoholismus zu keinen wesentlichen Erhöhungen der Serumlipide führt. Dennoch muß ein alkoholbedingter Einfluß auf die Lipolyse angenommen werden; denn sowohl die FFS als auch das freie Glycerin zeigten während des Versuches einen signifikanten Abfall innerhalb der Normbereiche, ein Hinweis auf die Abnahme der Lipolyserate nach Alkoholentzug. Einige Autoren diskutieren für die vermehrte Lipolyse unter Alkoholfzufuhr eine Aktivierung des sympathikoadrenalen Systems (2, 26), andere einen Einfluß von Hypophyse und Nebennierenrinde (24).

Die vor Alkoholentzug im oberen Normbereich liegenden Neutralfett-Konzentrationen waren nach Alkoholentzug ebenfalls signifikant niedriger. Korrespondierend verhielten sich die Esterfettsäuren. Im Zusammenhang mit der Abnahme der Lipolyse scheint Alkoholentzug bei chronischem Alkoholismus auch eine geringere Neutralfett-Konzentration zur Folge zu haben. Die von Lieber et al. (22, 28) im chronischen Versuch über ca. vier Wochen durchgeführten Untersuchungen stimmen mit unseren Ergebnissen darin überein, daß die Neutralfett-Werte bei extremer Alkoholfzufuhr (400 g/Tag) nicht erhöht waren.

Literatur

- 1 Albrink, M. J., G. Klatskin: Lactescence of Serum Following Episodes of Acute Alcoholism and its Probable Relationship to Acute Pancreatitis. *Am. J. Med.* 23 (1957) 26
- 2 Böhle, E., W. Erb, B. May, G. Bastert, F. Melani, H. Ditschuneit: Blutlipide und Fettleber. In: *Fettstoffwechsel* 3 S. 27, Pallas Verlag, Lochham bei München, 1968
- 3 Böhle, E., W. Erb, W. Siede: Alkohol und Fettleber. *Der Internist*, 9. Jg., (1968) 6

- 4 Brewster, A. C., H. G. Lankford, M. G. Schwartz, J. F. Sullivan: Ethanol and Alimentary Lipemia. *Am. J. Clin. Nutr.* Vol. 19 (1966)
- 5 Burdhard, H.: Beiträge zur Kenntnis der Cholesterine. Inaug.-Diss. Rostock 1889
- 6 DiLuzio, N. R.: Effect of Acute Ethanol Intoxication on Liver and Plasma Lipid Fractions of the Rat. *Am. J. Physiol.* 194 (1958) 453-456
- 7 DiLuzio, N. R., M. Poggi: Pathogenesis of the Acute Ethanol-Induced Fatty Liver. In: *Biochemical Factors in Alcoholism*. Pergamon Press, Oxford and New York 1966
- 8 Eggstein, M.: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. II. Mitteilung. *Klin. Wschr.* 44 (1966) 267
- 9 Eggstein, M., F. H. Kreutz: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. I. Mitteilung. *Klin. Wschr.* 44 (1966) 262
- 10 Elko, E. E., W. R. Wooles, N. R. DiLuzio: Alteration and Mobilization of Lipids in Acute Ethanol-Treated Rats. *Am. J. Physiol.* 201 (1961) 923-926
- 11 Feigl, J.: Neue Untersuchungen zur Chemie des Blutes bei akuter Alkoholintoxikation und bei chronischem Alkoholismus mit besonderer Berücksichtigung der Fette und Lipide. *Biochem. Ztschr.* 92 (1918) 282
- 12 Feinmann, L., C. S. Lieber: Effect of Ethanol on Plasma Glycerol in Man. *Am. J. Clin. Nutr.*, Vol. 20, No. 5, (1967) 400
- 13 French, S. W.: Effect of Chronic Ethanol Feeding on Rat Liver Phospholipid. *J. Nutr.*, Vol. 91, No. 3 (1967)
- 14 Jellinek, E. M.: The Disease Concept of Alcoholism. New Haven Hillhouse Press 1960.
- 15 Jellinek, E. M.: The World and its Bottle. *World Health* 4 (1957)
- 16 Jones, D. P., M. S. Losowsky, C. S. Davidson, C. S. Lieber: Effects of Ethanol on Plasma Lipids in Man. *J. Lab. Clin. Med.* Vol. 62, No. 4 (1963)
- 17 Konitzer, K., S. Voigt, M. Sölle: Eine einfache Methode zur kolorimetrischen Bestimmung der unveresterten, langkettigen Fettsäuren im Plasma. *Acta biol. med. german.* Bd. 12 (1964) 502
- 18 Lieber, C. S., C. M. Leevy, S. W. Stein, W. S. George, G. R. Cherrick, W. H. Abelmann, C. S. Davidson: Effect of Ethanol on Plasma Free Fatty Acids in Man. *J. Lab. Clin. Med.* 59 (1962) 826
- 19 Lieber, C. S., R. Schmid: The Effect of Ethanol on Fatty Acid Metabolism: Stimulation of Hepatic Fatty Acid Synthesis in vitro. *J. Clin. Invest.* 40 (1961) 394
- 20 Lieber, C. S., D. P. Jones, J. Mendelson, L. M. DeCarli: Fatty Liver, Hyperlipemia and Hyperuricemia Produced by Prolonged Alcohol Consumption, Despite Adequate Dietary Intake. *Transact. Ass. Am. Phys.*, Vol. 76 (1963) 289
- 21 Lieber, C. S., D. P. Jones, L. M. DeCarli: Effects of Prolonged Ethanol Intake: Production of Fatty Liver Despite Adequate Diets. *J. Clin. Invest.*, Vol. 44, No. 6 (1965)
- 22 Liebermann, C.: Über das Oxychinoterpen. *Ber. Dtsch. chem. Ges.* 18 (1885) 1803
- 23 Mallov, S.: Effect of Ethanol Intoxication on Plasma Free Fatty Acids in the Rat. *Quart. J. Stud. Alcch.* 22 (1961) 250
- 24 Mallov, S., J. L. Bloch: Role of Hypophysis and Adrenals in Fatty Infiltration of Liver Resulting from Acute Ethanol Intoxication. *Am. J. Physiol.* 184 (1956) 29
- 25 Myerson, R. M.: Acute Effects of Alcohol on the Liver with Special Reference to the Zieve Syndrome. *Am. J. Gastroenterology*, Vol. 49, No. 4 (1968)
- 26 Perman, E. S.: The Effect of Ethyl Alcohol on the Secretion from the Adrenal Medulla in Man. *Acta physiol. scandinav.* 44 (1958) 241
- 27 Schön, H., W. Zeller: Über die Bedeutung erhöhter Serumlipidwerte für die Atherogenese. Behandlungsmöglichkeiten. *Münchn. med. Wschr.* 104 (1962) 2433
- 28 Schwandt, P., K. Heuer: Alkoholische Hyperlipidämie und Leberschädigung. *Fortschr. d. Med.* 87 (1969) 449
- 29 Wachter, H.: Ein methodischer Beitrag zur Bestimmung des Lipid-Phosphor im Serum. *Ärztl. Lab.* 11 (1965) 11
- 30 Warembourg, H., G. Biserte, M. Pauchant, J. Jaillard, G. Sezille, M. Bertrand: Hyperlipémie au cours d'une hépatite chronique d'origine alcoolique. *Presse Med.* 76 (1968) 2039
- 31 Zieve, L.: Jaundice, Hyperlipemia and Hemolytic Anemia: A Heretofore

- Unrecognized Syndrome Associated with Alcoholic Fatty Liver and Cirrhosis. *Ann. Intern. Med.* 48 (1958) 471
- 32 Zöllner, N., K. Kirsch: Über die quantitative Bestimmung von Lipoiden (Mikromethode) mittels der vielen natürlichen Lipoiden (allen bekannten Plasmalipiden) gemeinsamen Sulfophosphovanillin-Reaktion. *Z. ges. exp. Med.* 135 (1962) 545

*Dr. W. Grabner, Dr. H. Sailer, Dr. D. Bergner, Prof. Dr. G. Berg,
Medizinische Klinik der Universität Erlangen,
852 Erlangen, Krankenhausstraße 12*

LEBENS LAUF

Am 17. April 1943 wurde ich, Hermann Franz Sailer, Sohn des Facharztes für Psychiatrie und Neurologie Dr. med. Oskar Sailer und seiner Ehefrau Regierungsmedizinaldirektorin Dr. med. Anna Sailer, geb. Frommlet, in Erlangen geboren. Im Anschluß an die Grundschule besuchte ich von 1953 - 1962 das humanistische Gymnasium Fridericianum in Erlangen. Danach studierte ich seit dem Wintersemester 1962 Medizin, seit dem Sommersemester 1966 zusätzlich Zahnheilkunde in Erlangen. Die ärztliche Prüfung legte ich im Frühjahr 1968 ab. Die Promotion erfolgte im Juli 1968. Am 3. Oktober 1969 heiratete ich die Medizinalassistentin Dorothea Keidel. Im Februar 1970 erhielt ich die Approbation als Arzt. Das zahnmedizinische Staatsexamen bestand ich im März 1971. Die Approbation als Zahnarzt erhielt ich im April 1971. Seit April 1971 bin ich als Assistent in der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg tätig.

